

© А.А. Вялкова, И.В. Зорин, Г.К. Карымова, С.А. Чеснокова, 2022
УДК 616.61-053.2-06 [616-005.6-056 +616.12-008.331.1] : 575

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-40-51

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИММУНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА, ТРОМБОФИЛИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Альбина Александровна Вялкова¹✉, Игорь Владимирович Зорин²,
Гузель Корганбековна Карымова³, Светлана Александровна Чеснокова⁴*

^{1,4}Кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия;

^{2,3}кафедра поликлинической педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

¹k_pediatriy@orgma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6608-7888>

²zorin2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>

³wadim2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5073-7519>

⁴d.s.a.dk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0807-6133>

РЕФЕРАТ

Современные научные данные и появление новых возможностей развития педиатрии и нефрологии неразрывно связаны с медицинской генетикой, роль которой особенно важна для понимания этиологии и патогенеза многих болезней органов мочевой системы. У 35–80 % детей с диффузными болезнями соединительной ткани формируется поражение почек, являющееся одной из ведущих причин коморбидности патологии и смертности пациентов. Современные генетические исследования позволят не только расшифровать природу болезней, но и научно обосновать адекватную терапию. Активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать «молекулярной нефропатологией». Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, которая учитывает генетические особенности пациента. Активное развитие генетических исследований в нефрологии привело к пониманию роли генетических мутаций и полиморфизмов, ведущих к возникновению нефропатий у детей. Правильное выяснение причин развития заболевания может кардинально изменить тактику ведения пациента нефрологом и ревматологом. Определение генетической причины развития нефропатий важно у детей, поскольку обосновывает необходимость обследования других членов семьи, позволит прогнозировать риск развития патологии почек при диффузных болезнях соединительной ткани, что очень важно, прогнозировать ответ на иммуносупрессивную терапию. Развитие методов молекулярной диагностики все больше открывает перспективы персонализированного подхода к изучению патологии на различных уровнях взаимодействия, эти достижения дают качественную оценку ДНК, РНК, белкам и их метаболитам, что позволяет определять новые биомаркеры. В статье рассмотрены полиморфизмы генов при вторичных нефропатиях у детей с диффузными болезнями соединительной ткани (системной красной волчанкой, системным микротромбоваскулитом, ревматоидным артритом).

Ключевые слова: гены, полиморфизм, дети, заболевания почек

Для цитирования: Вялкова А.А., Зорин И.В., Карымова Г.К., Чеснокова С.А. Полиморфизм генов иммунного-воспалительного ответа, тромбоза и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2022;26(3):40-51. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-40-51

POLYMORPHISM OF GENES OF IMMUNE-INFLAMMATORY RESPONSE, THROMBOPHILIA, AND ARTERIAL HYPERTENSION IN KIDNEY DISEASES IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Albina A. Vyalkova¹✉, Igor V. Zorin², Guzel K. Karymova³, Svetlana A. Chesnokova⁴

^{1,4} Department of faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

^{2,3} Department of Polyclinic Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

¹ k_pediatriy@orgma.ru, ORCID: 0000-0002-6608-7888

² zorin2000@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7948-6661

³ wadim2@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5073-7519

⁴ d.s.a.dk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0807-6133

ABSTRACT

Modern scientific data and the emergence of new opportunities for the development of pediatrics and nephrology are inextricably linked with medical genetics, the role of which is especially important for understanding the etiology and pathogenesis of many diseases of the urinary system. In 35–80 % of children with diffuse connective tissue diseases, kidney damage is formed, which is one of the leading causes of comorbidity of pathology and mortality of patients. Modern genetic research will allow not only to decipher the nature of diseases but also to scientifically substantiate adequate therapy. The active development of methods for the molecular diagnosis of kidney diseases opens up a large section of medicine, which can be called "molecular nephropathology". Further study of kidney diseases from the standpoint of molecular biology will allow us to take a fresh look at the pathogenesis of many diseases and solve a number of problems from the standpoint of personalized therapy, which takes into account the genetic characteristics of the patient. The active development of genetic research in nephrology has led to an understanding of the role of genetic mutations and polymorphisms leading to the occurrence of nephropathies in children. Correct clarification of the causes of the development of the disease can radically change the tactics of managing a patient by a nephrologist and rheumatologist. Determination of the genetic cause of the development of nephropathy is important in children since it justifies the need to examine other family members, it will allow predicting the risk of developing kidney pathology in diffuse connective tissue diseases, which is very important, predicting the response to immunosuppressive therapy. The development of molecular diagnostic methods is increasingly opening up prospects for a personalized approach to the study of pathology at various levels of interaction; these achievements provide a qualitative assessment of DNA, RNA, proteins, and their metabolites, which makes it possible to determine new biomarkers. The article deals with gene polymorphisms in secondary nephropathies in children with diffuse connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic microthrombovasculitis, rheumatoid arthritis).

Keywords: genes, polymorphism, children, kidney disease

For citation: Vyalkova A.A., Zorin I.V., Karymova G.K., Chesnokova S.A. Polymorphism of genes of immune-inflammatory response, thrombophilia, and arterial hypertension in kidney diseases in children (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):40-51 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-40-51

В последние годы прогрессивное развитие молекулярной генетики позволило определить генетические факторы, влияющие на течение и прогрессирование патологических процессов при поражении почек [1]. Наличие генетической предрасположенности к почечной патологии подтверждается более высокой (в 3–9 раз) вероятностью развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с семейной историей хронической болезни почек (ХБП) по сравнению с общей популяцией [2]. По данным И.А. Соболевой и соавт. (2012 г.), у каждого третьего пациента с ревматическими болезнями имеласьотягощенная наследственность по патологии почек [3]. При HLA-типировании пациентов с люпус-нефритом (ЛН) обнаружены HLA A1, HLA B8 и весьма редко HLA DR3. Отчетливой взаимосвязи между клиническими вариантами ЛН и локусами HLA-системы не обнаружено [3]. Вместе с тем, остается недостаточно изученной роль специфической предрасположенности к вторичному повреждению почек и ее взаимосвязь с другими коморбидными состояниями, имеющими поли- и олигогенные варианты наследования [4].

Впервые в отечественной педиатрической нефрологии К.А. Папаян и соавт. (2015 г.) выявили полиморфизм генов, ассоциированных с тромбофилией при нефропатиях у детей [2, 5]. Установлены различия в коагуляционном статусе и распределении генотипов ряда генов, ассоции-

рованных с дисфункцией гемостаза у пациентов с нефротическим синдромом (НС), первичным и вторичным гломерулонефритом (ГН). Доказано, что высокая выраженность гиперкоагуляции у пациентов с гормоночувствительным НС сочеталась с высокой частотой мутации FV Leiden среди пациентов с НС. У пациентов с вторичным ГН при системных васкулитах выявлена высокая частота гомозиготного генотипа GrIIIa 1565CC в отличие от пациентов с НС, у которых такой генотип не встречался. При этом у пациентов с ГН при системных васкулитах выявлена наиболее низкая доля гетерозигот по гену GrIIIa, у пациентов с НС – наиболее высокая [5]. При исследовании полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, установлена высокая частота мутаций FV Leiden у детей с первичным и вторичным ГН. Малое количество гомозигот по аллелю 677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) зарегистрировано в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения. Анализ аллельного полиморфизма позволил определить более высокое число пациентов с гомозиготным генотипом GrIIIa 1565CC в основной группе по сравнению с группой сравнения. Высокая частота этого генотипа выявлена у детей с вторичным ГН по сравнению с пациентами с НС, у которых такой генотип не обнаружен. Доля гетерозигот по гену GrIIIa – наиболее высокая у пациентов с НС и самая низкая – у пациентов с ГН при системных

васкулитах в отличие от таковой в группе сравнения [5].

При изучении влияния мутаций генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, на метаболизм гомоцистеина, доказано, что наиболее выраженное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается у пациентов, имеющих генетические аномалии двух ферментов одновременно – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и метионинредуктазсинтазы (MTRR Ile22Met) [6]. Полиморфизм в гене MTHFR C677T приводит к увеличению концентрации гомоцистеина, что существенно влияет на прогрессирование нефропатий, которые проявляются быстрее у пациентов с генотипом TT или CT и при наличии ген-генных ассоциаций генов системы гемостаза и фолатного цикла [7]. Повышение уровня гомоцистеина в крови закономерно приводит к развитию гиперкоагуляционных сдвигов в функционировании системы гемостаза за счет увеличения активности прокоагулянтного звена и угнетения ряда антикоагулянтных механизмов [8]. Гипергомоцистеинемия вызывает резистентность V фактора к действию активированного протеина C за счет связывания V фактора с гомоцистеином. Гомоцистеин блокирует взаимодействие тромбомодулина с тромбином, что препятствует активации протеина C. Наряду с этим, гомоцистеин препятствует связыванию антитромбина III с гепарансульфатом, который находится на эндотелии сосудов, приводя к еще большему подавлению антикоагулянтной системы. Кроме того, активируется коагуляционный каскад за счет увеличения содержания тканевого фактора в крови, происходит блокада фибринолиза из-за уменьшения числа участков связывания тканевого активатора плазминогена с аннексином II [9]. Гомоцистеин способен изменять метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что приводит к увеличению содержания в них тромбоксана A2 на 30–40% [10].

Существуют несколько патогенетических механизмов негативного влияния гипергомоцистеинемии: окислительное повреждение эндотелия за счет связывания гомоцистеина с оксидом азота и формирования S-нитрозогомоцистеина, не обладающего вазодилатирующими свойствами, активация тромбоцитов с выбросом тромбоксана A2 и их агрегацией, изменение физиологического баланса в системе свертывания крови в сторону гиперкоагуляции за счет увеличения активности факторов свертывания VII и IX, выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор хемотаксиса моноцитов-1),

нарушение метилирования ДНК и стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток [11, 12]. Высокий уровень гомоцистеина повышает активность матриксных металлопротеиназ, уменьшающих соотношение между эластином и коллагеном в сосудистой стенке, тем самым негативно влияя на её эластичность [13]. Имеются единичные исследования, доказывающие, что гомоцистеин даже в небольших концентрациях обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию, способен ингибировать циклооксигеназную активность в его клетках, в результате чего уменьшается продукция простаглицлина и, в то же время, усиливается образование тромбоксана A2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена, что способствует формированию фиброза [14].

Гомоцистеин приводит к повреждению сосудистого эндотелия, ингибируя циклооксигеназную активность в его клетках, в результате чего уменьшается продукция простаглицлина и усиливается образование тромбоксана A2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена, что способствует формированию фиброза. Доказано, что развивающаяся гипергомоцистеинемия (ГГЦ) способствует формированию и усилению нефросклероза [15].

По данным Ж.В. Шуцкой, Н.Д. Савенковой, при наблюдении в динамике детей и подростков с сахарным диабетом установлена более высокая частота развития диабетической нефропатии у лиц с TT генотипом гена MTHFR по сравнению с пациентами, имеющими CT и CC генотипы. Полученные данные показывают влияние гомозиготного носительства C677T полиморфизма гена MTHFR (TT генотип) в формировании предрасположенности к диабетической нефропатии при сахарном диабете 1-го типа [16].

По данным Е.Н. Борисова и соавт. (2019), у пациентов с волчаночным нефритом (ВН), у которых статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T), имел место высокий уровень протеинурии при НС по сравнению с таковым у пациентов без мутантного аллеля данного гена. Пятилетняя и десятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше, чем у пациентов без данной мутации [17]. По данным Л.В. Ждановой и соавт., носительство

полиморфизма генов, ответственных за тромбофилию в гомозиготном варианте, сопровождается вовлечением в воспалительный процесс капилляров клубочков почек с развитием постваскулитного нефрита. Установлено, что наличие мочевого синдрома коррелирует с сочетанием гомозиготных вариантов полиморфизма генов MTHFR и гена ингибитора плазминогена-1 (PAI-1), а также с гомозиготным вариантом полиморфизма C677T гена MTHFR [4]. Установлено, что и у пациентов с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене PAI-1 (4G/5G 675) [17].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является ингибитором фибринолиза и участвует в отложении фибрина в почечных клубочках. Инсерционно-делеционный 4G/5G полиморфизм [rs1799889(-)] – это выпадение одного из пяти гуаниновых нуклеотидов в (-675) позиции промоторной области. Аллель 5G имеет меньшую транскрипционную активность, наличие мутантной аллели 4G приводит к повышению активности PAI-1 и склонности к тромбозам. По результатам мета-анализа доказано, что пациенты с аллелью 4G имеют более высокий риск тромботических осложнений по сравнению с пациентами генотипа 5G/5G [18]. Учитывая, что активация передачи сигналов гломерулярного Toll-подобного рецептора 3 (TLR3) играет ключевую роль в патогенезе волчаночного нефрита, TLR3-опосредованная экспрессия PAI-1 в гломерулярных эндотелиальных клетках человека может влиять на развитие ВН [19], а полиморфизм PAI-1 (4G/5G 675) ассоциирован с повышенным риском развития ВН.

О.Л. Чугунова и соавт. (2012) при сравнении групп детей с участком инфаркта почки и без изменений в почках выявили статистически значимые различия в присутствии гомозиготного полиморфизма в гене PAI-1: при наличии данного полиморфизма риск развития инфаркта почки повышается в 10 раз [20].

В работе К.А. Папаян, Н.Д. Савенковой исследованы аллельные варианты генов, ассоциированных с тромбофилией: фактора V (G1691A, FV Leiden), фактора II (протромбин G20210G→A), метилентетрагидрофолат редуказы (MTHFR C677T), фактора I (фибриноген, 455G→A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I – 675 4G/5G) и гликопротеина IIIa (GpIIIa, T1565C); генетические факторы риска артериальной гипертензии: полиморфизм 704T→C (Met235Thr) в гене ангиотензиногена (AGT), I/D 287 п.н. в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE), 1166A→C в гене рецептора ангиотензина II 1-го

типа (AT1R), 786T→C в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). У детей с типичным ГУС установлен полиморфизм G/A-455 в гене фактора I; полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 ингибитора плазминогена; полиморфизм в гене GpIIIa, T1565C-1565T [2].

В работе А.В. Попа и соавт. (2015) у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома (ГУС) исследован полиморфизм генов тромбофилии и сделано заключение, что выраженность клинических проявлений и тяжесть ГУС определяются «протромбиновым генотипом» генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), фибриногена (FGB) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [22].

Современные научные данные в области изучения механизмов прогрессирования нефропатий доказывают патогенетическое значение нарушений функции сосудистого эндотелия [22, 23]. Установлено, что эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [24, 25]. Доказано, что нарушение функции эндотелия развивается задолго до формирования структурных изменений в почках [26].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) при хронических заболеваниях почек происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии. Изменение реологических свойств крови способствует компенсаторному усилению напряжения сдвига в остаточных функционирующих нефронах с повреждением и отслоением сосудистого эндотелия, последующим развитием капиллярно-трофической недостаточности, ишемии почечной ткани и, в конечном итоге, гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза. Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее и закономернее происходят хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений. Морфологические признаки эндотелиальной дисфункции при хроническом течении заболевания почек коррелируют с прогрессирующим падением функции почек, развитием

склероза и являются фактором неблагоприятного прогноза [27, 28].

Установлено, что почечные артерии характеризуются высокой чувствительностью к эндотелину-1. Выявлено влияние эндотелина-1 на развитие и прогрессирование почечного интерстициального фиброза. Эндотелин-1, наряду с выраженными сосудосуживающим и митогенным действиями, стимулирует продукцию цитокинов и факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов-2 (DFGF2), и эпирегулина, а также индуцирует образование белков экстрацеллюлярного матрикса и фибронектина, стимулирует синтез ингибиторов матрикс-деградирующих белков миофибробластами, а также пролиферацию эпителиальных клеток и фибробластов, потенцирует эффекты ТФР- β . Кроме того, эндотелин-1 взаимодействует с клетками крови, стимулируя при этом адгезию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов, и является хемотаксическим фактором для макрофагов. Повышение уровня эндотелина-1 является не причиной, а следствием выраженной потери белка [29].

Доказано, что у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по патологии почек более высокий уровень артериального давления (АД) был связан с носительством аллеля Asn (Lys198Asn) гена эндотелина-1 (EDN1) [30].

В последнее десятилетие особое внимание в механизмах прогрессирования заболеваний почек уделяется цитокинам [30–33].

Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Цитокины – гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. В отличие от классических гормонов большинство цитокинов являются молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в тесной близости. Возможно и аутокринное действие цитокинов, т. е. действие на ту же клетку, которая секретировала данный цитокин. Цитокины иммунной системы характеризуются следующими общими свойствами: синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета;

проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10–11 ммоль/л); служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью; действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков); образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы оказывают синергическое или антагонистическое действие; обладают плейотропной (полифункциональной) активностью [34]. Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины [интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), хемокины – ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.]. Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями являются клетки фагоциты – макрофаги и гранулоциты. Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции, – ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) и др. Эти белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа, – INF- γ , лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. Их основная функция – активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров [34].

Установлено, что важную роль в патогенезе системного воспаления при ювенильном ревматоидном артрите играют провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α [35]. В работе А.А. Степановой, Н.Д. Савенковой представлены результаты сравнительной оценки концентраций указанных цитокинов в крови в зависимости от клинической формы, активности заболевания, наличия протеинурии у больных с ювенильным ревматоидным артритом [35]. Выявлено, что концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови у пациентов с активным ювенильным ревматоидным артритом достоверно выше, чем у детей с неактивным артритом, что согласуется с данными исследований, подтверждающих роль этих провоспалительных цитокинов в стимуляции процесса системного воспаления [35]. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение концентрации указанных цитокинов в крови может быть маркером активности системного воспалительного процесса при ювенильном ревматоидном артрите. Концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови у больных

с системной формой болезни превышала норму и являлась достоверно более высокой, чем при суставной форме. Выявлен достоверно более высокий уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови у пациентов с активным ювенильным ревматоидным артритом, страдающих протеинурией, в отличие от больных без протеинурии. Отмечены положительные корреляционные связи между активностью, клинической формой болезни и концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6. В ряде других исследований выявлена корреляция между концентрацией основных провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и тяжестью суставного поражения [35].

Доказана роль ИЛ-6 в патогенезе большого количества заболеваний, включая атеросклероз, сахарный диабет, а также ревматоидный артрит и СКВ [36]. Продукция ИЛ-6 тесно взаимосвязана и с развитием почечных осложнений при СКВ. В работе R.R. El-Shereef и соавт. выявлен повышенный уровень экскреции ИЛ-6 в моче у пациентов с активным ВН по сравнению с пациентами с СКВ без проявлений ВН и группой контроля. Доказано, что носительство генотипа (-174) G/C и С-аллели ассоциировано с формированием почечных осложнений [37].

По данным С. Landolt-Marticorena и соавт., уровень ИЛ-6 в моче у пациентов с СКВ и ВН был значительно выше в отличие от пациентов с СКВ без ВН [38].

По данным ряда исследований, установлена взаимосвязь между наличием полиморфизма (-174) G/C гена ИЛ-6 и проявлениями СКВ. Согласно мета-анализу Y.X. Cui и соавт., в который вошли пациенты Европейской, Иранской и Азиатской популяций, имеется ассоциация между данным полиморфизмом и формированием СКВ, а также уровнем антинуклеарных антител и развитием дискоидной сыпи у пациентов [39].

В 2017 году в работе S. K. Katkam и соавт. показано, что генотип (-174) GG достоверно чаще встречается у пациентов с СКВ индийской популяции, а также у пациентов с ВН в отличие от группы контроля [40]. В мета-анализе, дополнительно проведенном данной группой авторов, отмечается, что взаимосвязь этого полиморфизма с развитием СКВ прослеживается также у пациентов Ирана, Египта и Малайзии, в то время как среди пациентов Португалии, Германии и Колумбии подобной ассоциации выявить не удалось.

Согласно R.M. Talaat и соавт., фактором риска формирования СКВ является 28-е носительство (-174) G аллели, которое ассоциировано с повышением уровня ИЛ-6 в сыворотке [41].

Помимо работ по исследованию ассоциации полиморфизма гена ИЛ-6 с формированием СКВ, изучается его взаимосвязь с развитием осложнений данного заболевания. Так, H. Schotte и соавт. не обнаружили связи между данным полиморфизмом и предрасположенностью к развитию СКВ. Однако анализ внутри группы больных с различными клиническими проявлениями доказал, что существует ассоциация между носительством аллели (-174) G и формированием дискоидной сыпи, а также уровнем антител к гистонам [42].

M.J. Santos и соавт. доказали, что данный промотерный полиморфизм не связан с предрасположенностью к развитию СКВ у пациентов португальской популяции. В то же время, носительство генотипа (-174) G/C и С-аллели ассоциировано с формированием почечных осложнений [43].

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, который продуцируется Т-клетками, макрофагами, В-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами и кератиноцитами. Благодаря своим противовоспалительным свойствам ИЛ-10 является важным иммунорегуляторным цитокином, подавляя работу Т-клеток, снижая экспрессию таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, а также антигенпредставляющих клеток за счет угнетения экспрессии МНС-II. ИЛ-10 стимулирует В-клеточные опосредованные функции (повышения выживаемости, пролиферации, дифференцировки и выработки антител) [44]. В исследовании L. Llorente и соавт. установлено увеличение синтеза ИЛ-10 моноцитами и В-клетками у здоровых людей, которые находились в родстве с пациентами с СКВ по сравнению с контрольной группой здоровых людей. На основании этого был сделан вывод о том, что высокий уровень гена ИЛ-10 может быть генетически запрограммирован, что, в свою очередь, может являться одним из ключевых факторов предрасположенности к СКВ. Имеются данные о взаимосвязи между наличием полиморфизма (-1082) G/A ИЛ-10 и развитием аутоиммунных заболеваний. В работах Y.H. Lee и соавт., R. Talaat и соавт. доказана ассоциация данной однонуклеотидной замены с развитием ревматоидного артрита и СКВ [45]. Согласно С.С. Mok и соавт., носительство определенных гаплотипов повышает предрасположенность к формированию поражения почек [46]. По данным G.G. Song и соавт., формирование СКВ ассоциировано с носительством аллельного варианта (-1082) G/A гена ИЛ-10 в европейской популяции, в то время как оценка

гаплотипов трех полиморфных вариантов подобной взаимосвязи не выявила [47].

В рамках патогенеза СКВ большое внимание уделяется полиморфизму (-511) С/Т гена ИЛ-1 β . Результаты многих исследований указывают на взаимосвязь между носительством минорной аллели (-511) Т и увеличением концентрации соответствующего белка, что непосредственно влияет на активность воспалительных процессов [44].

ИЛ-1 β является важным медиатором воспалительного ответа, участвует в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, обладает способностью к повышению хемотаксиса, фагоцитоза, гемопоэза, проницаемости сосудистой стенки, а также обладает цитотоксической и бактерицидной активностью [48]. Одной из ключевых ролей цитокина ИЛ-1 β является развитие и регуляция неспецифической защиты и специфического иммунитета. Ген ИЛ-1 β локализуется на хромосоме 2q13-21, содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т.е. имеют структурные варианты), и девять интронов, из которых альтернативными являются восемь. Наиболее изученными биаллельными полиморфизмами ИЛ-1 β являются (-511) С/Т, (-31) Т/С и 3953 С/Т. Носительство данных полиморфных вариантов приводит к повышению продукции ИЛ-1 β , тем самым участвуя в патогенетических механизмах развития диффузных болезней соединительной ткани [49].

В связи с этим активно изучается вопрос взаимосвязи генетически детерминированных полиморфных вариантов продукции ИЛ-1 β с предрасположенностью к СКВ или клиническими особенностями этого заболевания. Популяционная распространенность полиморфизма (-511) С/Т гена ИЛ-1 β крайне неоднородна. Так, аллель Т в гомозиготном состоянии встречается с частотой около 11% среди европейской популяции и до 30% в Китае [50]. Результаты исследований данного полиморфизма в рамках развития СКВ также неоднозначны. Согласно V. Umare и соавт., носительство (-511) С аллели повышало риск формирования ВН и анемии у пациентов с СКВ, в то время как генотип (-511) СС чаще встречался у пациентов с СКВ и ВН в отличие от пациентов с СКВ без ВН [49]. Таким образом, результаты различных исследований полиморфизма (-511) С/Т гена ИЛ-1 β и его ассоциации с развитием СКВ и ее клинических проявлений достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Интерлейкин-28В является членом семейства интерферона-лямбда и обладает противовирусны-

ми и противогиперпластическими свойствами, а также принимает участие в иммунном ответе [51].

В настоящее время активно изучается роль ИЛ-28В и полиморфизма соответствующего гена в предрасположенности к развитию вирусных заболеваний и формировании ответа на проводимую терапию. Большое внимание уделяется полиморфизмам Т/Г (rs8099917) и С/Т (rs12979860). Мажорными для представителей европеоидной и азиатской рас являются аллели Т (rs8099917) и С (rs12979860) [52]. Локусы rs12979860 и rs8099917 находятся на 3 и 8 килобаз выше стартового кодона ИЛ-28В соответственно. Однонуклеотидные замены в этих областях могут влиять на продукцию соответствующего белка, а также на функции рядом расположенных ИЛ-28А (IFN λ -2) и ИЛ-29 (IFN λ -1). Замена Т на Г в положении rs8099917 влияет на транскрипционную активность данного участка, изменяя экспрессию гена или сплайсинг соответствующей мРНК, что приводит к снижению уровня ИЛ-28В. Та же закономерность отмечена и для полиморфизма С/Т (rs12979860) – у носителей мажорной С-аллели отмечается более высокий уровень ИЛ-28В, в отличие от носителей минорной аллели Т [53].

Помимо противовирусных свойств, ИЛ-28В обладает способностью подавлять активность и миграцию нейтрофилов, а также формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек, тем самым снижая активность процессов некроза, которым отводится важная роль в патогенезе СКВ [54]. Однако в настоящее время работ, касающихся изучения роли данного интерлейкина в патогенезе аутоиммунных заболеваний, недостаточно.

По данным A. Zickert, у пациентов с ВН обнаружено повышение экспрессии данного цитокина в биоптатах почечной ткани, при этом высокий уровень на фоне проводимой терапии ассоциирован с неблагоприятным прогнозом СКВ [55].

Одним из наиболее динамично развивающихся направлений в молекулярной биологии является изучение некодирующих белки РНК (нкРНК), представителями которых являются рибосомальная и транспортная РНК. Описан новый класс нкРНК – микроРНК (миРНК). Для миРНК характерна специфическая экспрессия среди тканей и типов клеток. миРНК-146а, миРНК-886, миРНК-192, миРНК-194, миРНК-204, миРНК-215 и миРНК-216 являются для почек специфическими, а миРНК-196а/б, миРНК-10а/б, миРНК-130, миРНК-146, миРНК-200а, миРНК30а-е, миРНК-872 и миРНК-21 – высокоспецифичны. В настоящее время активно изучается возможное участие

миРНК в механизмах развития повреждения почечной ткани при различных нефропатиях. При большинстве почечных заболеваний развитие фиброза определяется комплексом механизмов (иммуновоспалительных, метаболических, гемодинамических), точную грань между ролью которых провести невозможно. Однако на конечном этапе формирования фиброза основную роль играет экспрессия провоспалительных и профибротических цитокинов, которые действуют вне зависимости от причин, вызвавших их активацию. Результаты исследований позволяют предположить, что миРНК-21 играет ведущую роль в развитии эпителиально-мезенхимальной трансформации и ренального фиброза [56].

Активно изучаются молекулярные механизмы, через которые миРНК-21 приводит к развитию фиброза. Одним из таких механизмов является TGF β /Smad-система, стимулирующая нуклеарный фактор транскрипции NF- κ B, который, в свою очередь, опосредует выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [57].

TGF- β 1 является ключевым медиатором прогрессирования почечного фиброза. TGF- β 1 и его изоформы (TGF- β 2 и TGF- β 3) синтезируются многими клетками, включая все типы клеток почек, секретируются в виде латентных предшественников. Связывание активированного TGF- β со своим рецептором приводит к фосфорилированию ряда Smad (Sma and Mad related proteins) белков, а именно активируемых рецептором Smads (R-Smads). R-Smads затем связываются с так называемым общим Smad-белком (Smad 4). миРНК-21 подавляет Smad 7, который является ингибитором TGF- β /Smad-пути. Кроме того, миРНК-21 способствует развитию и прогрессированию фиброза при помощи других механизмов, таких как активация ERK/MAP-киназы [58].

Выявлена прямая корреляция между уровнем экспрессии миРНК-21 в моче и выраженностью суточной протеинурии – предиктора гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза, А.В. Смирнов и соавт. (2014) [56].

TGF- β 1 является важным иммунорегуляторным цитокином, играющим двойственную роль в патогенезе СКВ и ее осложнений. По данным М. Jackson и соавт., у пациентов с СКВ отмечается снижение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови, что, в свою очередь, способствует усиленному образованию аутоантител и формированию тяжелого иммунокомплексного поражения почек [59].

В то же время, при СКВ нарушается ответ периферических Treg-клеток на воздействие данного цитокина. На фоне снижения общей продукции TGF- β 1 формируется цитокиновый дисбаланс, который запускает усиленное образование TGF- β 1 в периферических органах-мишенях (в том числе в почках), что, в свою очередь, способствует их повреждению за счет активации воспалительного процесса [36]. Генотип 915GG ассоциирован с более высокой продукцией TGF- β 1, а значит с более выраженным воспалительным действием по отношению к органам-мишеням. Возможно поэтому у носителей данного генотипа, с одной стороны – была выявлена тенденция к снижению частоты встречаемости быстропрогрессирующего ВН (БПВН) с активным субэндотелиальным отложением иммунных комплексов в почечных клубочках, с другой стороны, более высокая частота встречаемости нефротического синдрома, характеризующегося активным воспалительным процессом в почечных тканях. Таким образом, можно предположить, что носительство G-аллели вносит вклад в развитие тяжелого течения СКВ за счет увеличения риска воспалительного поражения почек, в то время как носительство C-аллели способствует развитию иммунокомплексного поражения [60].

Е.С. Сиявской и соавт. исследованы гены иммунного и воспалительного ответа STAT4 – сигнальный трансдуктор, PD-1 и PD-L1 – компоненты (рецептор и лиганд) регуляции Т-клеточного сигналинга. Их общая характерная особенность состоит в том, что они кодируют белки, которые задействованы в важных молекулярных сигнальных путях, которые, в свою очередь, изменяют работу иммунной системы (включая образование аутоантигенов и активацию врожденной и приобретенной иммунных систем) [61].

Продукт экспрессии гена PD-1 (также PDCD1) является рецепторным белком, экспрессируется активированными Т-/В-лимфоцитами и миелоидными клетками. Относится к суперсемейству иммуноглобулинов, участвует в нисходящей регуляции иммунного ответа, передает подавляющий сигнал Т-лимфоцитам. PD-L1 (также CD274) кодирует трансмембранный белок, который экспрессируется различными клетками (кровяными, а также лимфоцитами и опухолевыми клетками). В качестве лиганда связывается с рецептором (PDCD1) и модулирует активацию (порог активации) Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов. STAT4 – это ДНК-связывающий белок, сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. Яв-

ляется посредником в реакции лимфоцитов на интерлейкины и экспрессируется в активированных моноцитах, макрофагах и дендритных клетках при воспалении. Установлена ассоциация полиморфного варианта rs7574865 гена STAT4 с риском развития и течением люпус-нефрита [62]. Исследован полиморфный вариант этого гена rs3821236, для которого характерно наличие ассоциации с развитием аутоиммунных заболеваний [61]. Гены PD-1, PD-L1 задействованы в регуляции активности Т-лимфоцитов, их вклад в предрасположенность к СКВ представляется высоко-вероятным.

Исследовано влияние трех полиморфных локусов (rs11568821, rs2297136, rs3821236) генов иммунного и воспалительного ответа на риск развития системной красной волчанки (СКВ) [61]. Среди пациентов с СКВ с поражением почек чаще встречался люпус-нефрит IV класса. В общей группе детей с СКВ без поражения почек и с наличием почечной патологии частоты генотипов/аллелей по полиморфным локусам PDCD1 (rs11568821) и PD-L1 (rs2297136) статистически значимо не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе. При анализе распределения частот генотипов/аллелей для rs3821236 (STAT4) была выявлена статистически значимая ассоциация генотипа GA, а также суммы генотипов, имеющих в своем составе хотя бы один минорный аллель (GG vs. GA+AA), с риском развития СКВ [61].

И.А. Козыро и соавт. (2020 г.) изучен генетический полиморфизм STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 и PD-L1 у детей с синдромом Альпорта и IgA-нефропатией [63]. Распределение частот аллелей полиморфных локусов генов STAT4 rs7574865 и rs3821236, PTPN22 rs2476601, TGFB rs1800469, PDCD1 rs11568821, PD-L1 rs2297136 и VEGF rs699947 среди всей выборки подчинялось закону Харди-Вайнберга и соответствовало данным исследований условно здоровых детей в европейской популяции. Частота референсного и альтернативного аллелей изученных полиморфизмов соответствовала базе данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP. У пациентов с синдромом Альпорта выявлен гетерозиготный генотип AC полиморфного локуса rs699947 гена VEGF, который является протективным при данном заболевании. При анализе частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов STAT4 rs7574865 и rs3821236, PTPN22 rs2476601, TGFB rs1800469, PDCD1 rs11568821 и PD-L1 rs2297136 ассоциаций с первичными гломерулонефритами выявлено не было [63].

При анализе полиморфизма гена STAT4 rs7574865 G>T у пациентов с хроническими болезнями клубочкового аппарата почки (в том числе СКВ с люпус-нефритом, IgA-васкулитом с нефритом) обнаружено статистически значимое повышение частоты минорного аллеля T гена STAT4 (rs7574865) в группе пациентов с гломерулярной патологией по сравнению с контролем [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование генов иммунно-воспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей позволит выявить группы пациентов с высоким риском развития и прогрессирования патологического процесса в почках и обеспечить своевременные терапевтические и превентивные мероприятия. Однако ассоциация полиморфизма генов и особенностей течения заболевания, выраженности его осложнений и прогнозирования выживаемости изучены недостаточно, в связи с чем дальнейшие исследования клинического значения генов иммунно-воспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии представляются актуальными. Изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит дополнить представления о патогенезе заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, основанной на генетических особенностях пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Щаднева СИ, Калягин АН. Поражения почек при ревматических заболеваниях. *Современные проблемы ревматологии* 2014;6(6):10–26
Shchadneva SI, Kalyagin AN. Kidney damage in rheumatic diseases. *Modern problems of rheumatology* 2014; 6(6):10–26 (In Russ.)
2. Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом. *Нефрология* 2015;(3):64–71
Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND et al. Polymorphism of genes associated with hereditary thrombophilia in patients with nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrology* 2015;(3):64–71 (In Russ.)
3. Соболева МК, Симантовская ТП, Соболев НМ. Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2012;91(6):22–28
Soboleva MK, Simantovskaya TP, Sobol NM. Kidney damage in systemic lupus erythematosus in children and adolescents: course features and outcomes. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2012;91(6):22–28 (In Russ.)
4. Лопес-Новая Д, Родригес-Пена А, Ортис А и др. Этиопатология хронической тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты. *Нефрология* 2013;17(2):9–38. doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38
Lopez-Novaya D, Rodriguez-Pena A, Ortiz A et al. Etiopathol-

ogy of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical aspects. *Nephrology* 2013; 17(2):9–38 (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38

5. Панков ЕА, Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2020;24(3): 90–94. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94

Pankov EA, Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND. Distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic uremic syndrome. *Nephrology* 2020;24(3): 90–94. doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-3-90-94 (In Russ.)

6. Берман ЮО, Давыдкин ИЛ, Кривова СП. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2014;16(5-4):1384–1388

Berman YuO, Davydkin IL, Krivova SP. Folic acid in the treatment of patients with hemorrhagic vasculitis with hereditary disorders of homocysteine metabolism. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2014;16(5-4):1384–1388 (In Russ.)

7. Чугунова ОЛ, Козловская НЛ, Шумихина АИ. Проблема наследственной тромбофилии в практике детского нефролога. *Педиатрия* 2012;91(6):34–40

Chugunova OL, Kozlovskaya NL, Shumikhina AI. The problem of hereditary thrombophilia in the practice of a pediatric nephrologist. *Pediatrics* 2012;91(6):34–40 (In Russ.)

8. Козыро ИА, Сукало АВ. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы (часть 1). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски* 2020;4(1):917–924. doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994

Kozyro IA, Sukalo AV. Modern possibilities of diagnosis and treatment of systemic vasculitis with kidney damage in children: a literature review (part 1). *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks* 2020;4(1):917–924 (In Russ.). doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994

9. Liu F, Huang R, Yao J et al. Homocysteine-induced enhanced expression of tissue factor in human vascular smooth muscle cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2008; 28(5):520–524. doi.org/10.1007/s11596-008-0507-9

10. Malinowska J, Tomczynska M, Olas B. Changes of blood platelet adhesion to collagen and fibrinogen induced by homocysteine and its thiolactone. *Clin Biochem* 2012;45(15):1225–1228. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.017

11. Gojo Tomic N, Marusic S, Bozиков V. et al. The Relationship between Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy in Croatian Type 2 Diabetic Patients. *Coll Antropol* 2013;37(3):789–793

12. Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases. *Arch Med Sci* 2012;8(1):138–153. doi.org/10.5114/aoms.2012.27294

13. Cacciapuoto F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:82–88. doi.org/10.1007/s11239-011-0550-4

14. Lai S, Mariotti A, Coppola B, Lai C, Aceto P, Dimko M et al. Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease—preliminary data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(7):1010–1017. doi.org/10.3109/0886022x.2014.982489

15. Wu CC, Zheng CM, Lin YF, Lo L, Liao MT, Lu KC. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin Biochem* 2012;45(16-17):1286–1294. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.031

16. Кальметьева ЛР. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей. Цитокины и воспаление 2011;10(4):130–135

Kalmytyeva LR. The role of molecular mediators in the pathogenesis of kidney disease in children. *Cytokines and Inflammation* 2011;10(4):130–135 (In Russ.)

17. Борисов ЕН, Иваницкий ЛВ, Самоходская ЛМ, Краснова ТН, Павликова ЕП, Камалов АА. Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. *Нефрология* 2019;23(2):77–81. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

Borisov EN, Ivanitsky LV, Samokhodskaya LM, Krasnova TN, Pavlikova EP, Kamalov AA. Interrelation of allelic variants of hemostasis system genes on the development and course of lupus nephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):77–81 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

18. Liu Y, Cheng J, Guo X et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and metaanalysis involving 149,908 subjects. *Gene* 2018;673:167–173. doi:10.1016/j.gene.2018.06.040

19. Liu Q, Imaizumi T, Kawaguchi S et al. Toll-like receptor 3 signaling contributes to regional neutrophil recruitment in cultured human glomerular endothelial cells. *Nephron* 2018;139:349–358. doi.org/10.1159/000489507

20. Чугунова ОЛ, Шумихина МВ, Козловская НЛ, Гуревич АИ. Функциональное состояние почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией. *Нефрология и диализ* 2012; 14(4):224–235

Chugunova OL, Shumikhina MV, Kozlovskaya NL, Gurevich AI. Functional state of the kidneys and renal hemodynamics in children with hereditary thrombophilia. *Nephrology and Dialysis* 2012;14(4):224–235. (In Russ.)

21. Попа АВ, Эмирова ХМ, Козловская НЛ. Влияние генетической тромбофилии на тяжесть течения гемолитико-уремического синдрома у детей. *Клиническая нефрология* 2015;2–3: 33–40

Popa AV, Emirova HM, Kozlovskaya NL. The influence of genetic thrombophilia on the severity of the course of hemolytic uremic syndrome in children. *Clinical Nephrology* 2015;2–3: 33–40 (In Russ.)

22. Комарова ОВ, Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал* 2012;5:23–26

Komarova OV, Smirnov IE, Kucherenco AG. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal* 2012;5:23–26. (In Russ.)

23. Костюшина ИС, Комарова ОВ, Мазо АМ и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима–медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией. *Педиатрическая фармакология* 2013;10(3):32–37. doi.org/10.15690/pf.v10i3.695

Kostyushina IS, Komarova OV, Mazo AM et al. The role of indicators of central hemodynamics, thickness of the intima-media complex and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatric Pharmacology* 2013;10(3):32–37. (In Russ.) doi.org/10.15690/pf.v10i3.695

24. Чеснокова СА, Вялкова АА. Патогенетические маркеры хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(4):284. doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

Chesnokova SA, Vyalkova AA. Pathogenetic markers of chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(4): 284 (In Russ.) doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

25. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015;96(4):659–665. doi.org/10.17750/kmj2015-659

Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal* 2015;96(4):659–665. (In Russ.) doi.org/10.17750/kmj2015-659

26. Сивцева ЕМ. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011;1:47–53
Sivtseva EM. The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2011;1:47–53. (In Russ.)

27. Курапова МВ, Низямова АР. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности. *Аспирантский вестник Поволжья* 2013;1–2: 55–56
- Kurapova MV, Nizyaymova AR. The current state of the problem of endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Postgraduate Bulletin of the Volga region* 2013; 1–2: 55–56 (In Russ.)
28. Вялкова АА, Зорин ИВ, Чеснокова СА, Плотникова СВ. Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология* 2019;23(5):29–46. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46
- Vyalikova AA, Zorin IV, Chesnokova SA, Plotnikova SV. Chronic kidney disease in children. *Nephrology* 2019;23(5):29–46 (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46
29. Юрьева ЭА. Воздвиженская ЕС, Новикова НН и др. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;2:42–47. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47
- Yurieva EA, Vozdvizhenskaya ES, Novikova NN et al. Renal and extrarenal risk factors for urolithiasis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;2:42–47 (In Russ.). doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47
30. Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol* 2014 Aug;171(15):3595–3603. doi: 10.1111/bph.12713.
31. Вялкова АА. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей: ранняя диагностика, механизмы формирования и закономерности прогрессирования – приоритетное направление научно-педагогической педиатрической школы Оренбургского государственного медицинского университета. Актовая речь, Оренбург, 2018:90
- Vyalikova AA. Tubulo-interstitial kidney disease in children: early diagnosis, mechanisms of formation and patterns of progression – a priority direction of the pediatric scientific and pediatric school of Orenburg State Medical University. Assembly speech, Orenburg, 2018; 90 (In Russ.)
32. Вялкова АА, Чеснокова СА, Плотникова СВ и др. Тубулоинтерстициальная болезнь и хроническая болезнь почек у детей в работе врача первичного звена здравоохранения. Оренбург. Изд-во ОРГМУ, 2021:256
- Vyalikova AA, Chesnokova SA, Plotnikova SV et al. Tubulointerstitial disease and chronic kidney disease in children in the work of a primary care physician. Orenburg. Publishing house of ORGMU, 2021: 256 (In Russ.)
33. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015;19(3):65–71
- Zorin IV, Vyalikova AA. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(3):65–71 (In Russ.)
34. Зорин ИВ, Вялкова АА, Гунькова ЕВ. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Лечащий врач* 2019;9:6
- Zorin IV, Vyalikova AA, Gun'kova EV. The role of cytokines and growth factors in the formation and progression of chronic kidney disease in children. *Attending physician* 2019; 9:6. (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46
35. Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015;60(5):85–91
- Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA. Diagnostic value of the concentration of the cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and the SAA amyloid precursor protein in the blood in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2015;60(5):85–91 (In Russ.)
36. El-Shereef RR. Serum and Urinary Interleukin-6 in Assessment of Renal Activity in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2016;9:29–36. doi.org/10.4137/cmamd.s32269
37. Xuan Y. Association Between 3 IL-10 Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease Risk: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:6. doi.org/10.1097/md.0000000000002846
38. Landolt-Marticorena C. A discrete cluster of urinary biomarkers discriminates between active systemic lupus erythematosus patients with and without glomerulonephritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):218. doi.org/10.1186/s13075-016-1120-0
39. Cui YX. Association of the interleukin-6 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus* 2015;24(12):1308–1317. doi.org/10.1177/0961203315588971
40. Katkam SK. Association of IL-6 – 174 G>C polymorphism with the risk of SLE among south Indians: evidence from case-control study and meta-analysis. *Lupus* 2017;26(14): 1491–1501. doi.org/10.1177/0961203317711010
41. Talaat RM. Genetic polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25(3):255–264. doi.org/10.1177/0961203315615219
42. Schotte H. Association of extended interleukin-10 promoter haplotypes with disease susceptibility and manifestations in German patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23(4):378–385. doi.org/10.1177/0961203314522334
43. Santos MJ. Interleukin-6 promoter polymorphism –174 G/C is associated with nephritis in Portuguese Caucasian systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2011;30(3): 409–413. doi.org/10.1007/s10067-010-1640-y
44. Мингазова ЭМ. Связь полиморфизмов генов цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-1RN) и индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2a) с развитием осложнений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая медицина* 2015;1(3):86–90
- Mingazova EM Relationship between polymorphisms of cytokine genes (TNF α , IL – 1 β , IL – 1RN) and inducible nitric oxide synthase (NOS2a) with the development of complications in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine* 2015;1(3):86–90 (In Russ.)
45. Lee YH. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(1):81–87. doi.org/10.1007/s11033-011-0712-7
46. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; 65(8):2154–2160. doi.org/10.1002/art.38006
47. Song GG. Associations between interleukin 1 polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2014;75(1):105–112. doi.org/10.1016/j.humimm.2013.09.002
48. Michaudel C. Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury. *Am J Clin Exp Immunol* 2016;5(1):33–40. doi.org/10.1016/j.humimm.2013.09.002
49. Umare V. Predisposition of IL-1 β (–511 C/T) polymorphism to renal and hematologic disorders in Indian SLE patients. *Gene* 2018; 641:41–45. doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.039
50. Chen B. Correlation Between Interleukin-1 β -511 C/T Polymorphism and Gastric Cancer in Chinese Populations: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2016;22:1742–1750. doi.org/10.12659/msm.895771
51. Xiao L. Association of polymorphism within the interleukin-28 receptor alpha gene, but not in interleukin-28B, with lower urinary tract symptoms (LUTS) in Chinese. *Genet Mol Res* 2015;14(3):10682–10691
52. Egli A. Immunomodulatory Function of Interleukin 28B during primary infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 2014; 210(5):717–727. doi.org/10.1093/infdis/jiu144
53. Lalle E. IFN- α Receptor-1 upregulation in PBMC from HCV naive patients carrying cc genotype. possible role of IFN- λ . *PLoS One* 2014;9(4): e93434. doi.org/10.1371/journal.pone.0093434
54. Zanon I. Interferon (IFN)- λ Takes the Helm: Immunomodulatory Roles of Type III IFNs. *Front Immunol* 2017;8:1661. doi.org/10.3389/fimmu.2017.01661

55. Zickert A. Interferon (IFN)- λ is a potential mediator in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2016;3(1): e000170. doi.org/10.1136/lupus-2016-000170

56. Смирнов АВ, Карунная АВ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2014;18(6):59–63

Smirnov AV, Karunnaya AV, Zaraisky MI et al. Expression of miRNA-21 in urine in patients with nephropathy. *Nephrology* 2014;18(6):59–63 (In Russ.)

57. Patel V, Noureddine L. MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens Jul* 2012; 21(4):410–416. doi.org/10.1097/mnh.0b013e328354e559

58. Godwin JG, Ge X, Stephan K et al. Identification of a microRNA signature of renal ischemia–reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14339–14344. doi.org/10.1073/pnas.0912701107

59. Jackson M. Activation of transforming growth factor- β 1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):81

60. El-Shereef RR. Serum and Urinary Interleukin-6 in Assessment of Renal Activity in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2016;9:29–36. doi.org/10.4137/cmamd.s32269

61. Синявская ЕС, Козыро ИА, Сукало АВ, Гончарова РИ. Полиморфизм генов STAT4, Pd-1, Pd-L1 у детей, страдающих системной красной волчанкой и люпус нефритом. *Молекулярная и прикладная генетика* 2019;27:25–32

Sinyavskaya ES, Kozyro IA, Sukalo AV, Goncharova RI. Polymorphism of STAT4, Pd-1, Pd-L1 genes in children with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Molecular and Applied Genetics* 2019;27:25–32 (In Russ.)

62. Mohan C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(6): 329–341. doi.org/10.1038/nrneph.2015.33

63. Козыро ИА, Белькевич АГ, Сукало АВ. Генетический полиморфизм STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 и Pd-L1 у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(4):275. doi.org/10.51922/1818-426x.2021.2.49

Kozyro IA, Belkevich AG, Sukalo AV. Genetic polymorphisms STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 and Pd-L1 in patients with primary glomerulopathies. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(4):275 (In Russ.). doi.org/10.51922/1818-426x.2021.2.49

64. Козыро ИА, Белькевич АГ, Сукало АВ. Полиморфизм гена STAT4 RS 7574865 у детей с хроническими гломерулопатиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019;64(4):239–240

Kozyro IA, Belkevich AG, Sukalo AV. Polymorphism of the STAT4 RS 7574865 gene in children with chronic glomerulopathies. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019;64(4):239–240 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Проф. Вялкова Альбина Александровна, д-р мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru, ORCID: 0000-0002-6608-7888

Проф. Зорин Игорь Владимирович, д-р мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, профессор

кафедры поликлинической педиатрии. Тел./факс: +7 (912) 8418344; E-mail: zorin2000@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7948-6661

Аспирант Карымова Гузель Корганбековна 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, ассистент кафедры поликлинической педиатрии. Тел.: 8(922)827-82-09; e-mail: wadim2@mail.ru ORCID: 0000-0001-5073-7519

Чеснокова Светлана Александровна, канд. мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, старший преподаватель кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(922) 885-84-87; e-mail: d.s.a.dk@mail.ru ORCID: 0000-0003-0807-6133

About the authors:

Prof. Vyalkova Albina Alexandrovna, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, ul. Sovetskaya 6. Orenburg State Medical University, Head of Department of faculty Pediatrics. Phone: 8(922)6258875; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru, ORCID: 0000-0002-6608-7888

Prof. Zorin Igor Vladimirovich MD, PhD, DMedSci 460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6, Orenburg State Medical University, Department of Polyclinic Paediatrics. Phone +7 (912) 8418344; E-mail: zorin2000@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7948-6661

Graduate student Karymova Guzel Korganbekovna 460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, assistant of the department of Polyclinic pediatrics. Tel. 8 (922) 827-82-09; E-mail: wadim2@mail.ru ORCID: 0000-0001-5073-7519

Associate Prof. Chesnokova Svetlana Aleksandrovna, Ph.D. 460000, Russia, Orenburg, ul. Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel: 8 (922) 885-84-87; E-mail: d.s.a.dk@mail.ru ORCID: 0000-0003-0807-6133

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict interest.

Статья поступила в редакцию 15.12.2021; одобрена после рецензирования 13.03.2022; принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 15.12.2021; approved after reviewing 13.03.2022; accepted for publication 25.07.2022